



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102569** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61K 31/00
A61P 1/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 03485	(72) Винахідник(и): Гудима Тарас Михайлович (UA), Слівінська Любов Григорівна (UA), Чопик Віктор Юрійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 14.04.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.11.2015	(73) Власник(и): ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМЕНІ С.З. ГЖИЦЬКОГО, вул. Пекарська, 50, м. Львів, 79010 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2015, Бюл.№ 21	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СОБАК СЛУЖБОВИХ ПОРІД З ГЕПАТОДИСТРОФІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб лікування собак службових порід з гепатодистрофією включає дієтотерапію та введення хворим тваринам вітамінів і гепатопротекторів В комплексній схемі лікування застосовують дієту Royal Canin Hepatic, вводять комплекс вітамінів групи В (Гепаві-кел), 1 мл на 10 кг живої маси підшкірно та як гепатопротектор призначають Орнітил Плюс (Ornitol® Plus), з розрахунку 1 таблетка на 15 кг живої маси раз на добу протягом 30 діб.

UA 102569 U

Корисна модель належить до галузі ветеринарної медицини, зокрема терапії внутрішніх хвороб тварин, а саме до способів лікування собак службових порід з гепатодистрофією. Спосіб може бути застосований лікарями ветеринарної медицини в установах з різними формами власності для лікування собак із захворюваннями печінки незаразної етіології.

Незадовільні умови утримання собак та нераціональна годівля призводять до розвитку у тварин різних захворювань, передусім обмінного характеру. Часто патологічного впливу екзогенних та ендогенних факторів зазнає печінка - центральний орган метаболізму. Гепатодистрофія виявляється у 30-40 % собак (Анохин Б.М. Лечение собак при гепатозе / Б.М. Анохин, В.А. Корнушина, А.Б. Анохин // Ветеринария, 1999. - № 2. - С. 55-57), тому лікування і профілактика її є актуальною для ветеринарних спеціалістів.

Відомі способи лікування гепатодистрофії у тварин (Способ профилактики и лечения гепатодистрофии поросят, патент РФ № 2227026; Способ лечения и профилактики гепатозов у животных, патент РФ № 2385728) включають введення хворим тваринам вітамінів, ізотонічних розчинів мінеральних солей та гідролізату тканин печінки.

До недоліків способів належить те, що запропоновані схеми лікування, препарати та дози не підходять для лікування собак з гепатодистрофією.

Запропонований відомий спосіб лікування гепатозів (патент РФ № 2339416) включає застосування лазеротерапії в ділянці печінки, через шкіру, контактним способом в 3-х точках, за частоти імпульсів 1200 Гц та модуляції 70 Гц, часу опромінення 1-3 хв кожної точки. тривалістю сеансу 3-10 хв, курс лікування 8-10 сеансів щодня або ж через день.

Недоліком способу є складність використання, оскільки необхідно мати відповідне обладнання, та відсутність даних про ефективність лікування.

Схема лікування собак з гепатодистрофією у відомому способі (Соловйова Л.М. Порівняльна оцінка методів діагностики і терапії гепатодистрофії собак: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. вет. наук: спеціальність 16.00.01 "Діагностика і терапія тварин" / Л.М. Соловйова - Біла Церква, 2004. - 20 с.) включає використання гепатопротекторів - Ессенціале та Силібору, а також глюкози в комплексі з аскорбіновою кислотою та інсуліном.

Недоліком запропонованого способу лікування є те, що запропоновані гепатопротектори розроблені для використання у гуманній медицині і застосування їх для лікування собак не має якісного експериментального обґрунтування.

Найбільш близькими по суті до способу, що заявляється, є спосіб (Уша Б.В., Беляков И.М. Болезни печени собак. - М.: ПАЛЬМА пресс, 2002. - 22 с.), який включає комплексний підхід до лікування хвороб печінки і включає етіотропну, патогенетичну, симптоматичну та дієтотерапію.

Заявлений спосіб і найближчий аналог мають спільні суттєві ознаки, а саме включає дієтотерапію та введення хворим тваринам вітамінів і гепатопротекторів.

Недоліками найближчого аналога є те, що даний спосіб обмежується загальними рекомендаціями і не містить конкретних розроблених схем лікування тварин за гепатодистрофією.

Заявлений нами спосіб усуває недоліки найближчого аналога та забезпечує поступове відновлення гепатоцитів і нормалізацію функціональний стану печінки за ефективного комплексного лікування службових порід собак з використанням сучасних гепатопротекторів, рекомендованих до застосування у ветеринарній медицині.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити новий ефективний спосіб лікування собак службових порід з гепатодистрофією шляхом введення сучасних гепатопротекторних препаратів, застосованих в оптимальних дозах, у комплексній схемі лікування з використанням дієтотерапії та вітамінів, простий та економічно обґрунтований.

Поставлена задача вирішується тим, що в комплексній схемі лікування застосовують дієту Royal Canin Hepatic, вводять комплекс вітамінів групи В (Гепаві-кел), 1 мл на 10 кг живої маси підшкірно та як гепатопротектор призначають Орнітил Плюс (Ornithil® Plus), з розрахунку 1 таблетка на 15 кг живої маси раз на добу, протягом 30 діб.

Технічний результат заявленого способу обумовлений синергічною гепатопротекторною дією біологічно активних речовин L-орнітину та артишоку препарату Орнітил Плюс, а також введенням вітамінів групи В, які в тому числі мають ліпотропні властивості, за дотримання спеціально розробленої дієти (Royal Canin Hepatic) при патологічних станах печінки у собак.

Важливу роль у лікуванні печінкової недостатності відіграє призначення спеціальної дієти Royal Canin Hepatic спеціально розробленої для собак із захворюваннями печінки. Збалансований за мікроелементами та електролітами з підвищеною енергетичною цінністю корм містить життєво необхідні вітаміни та антиоксиданти.

Запропонована дієта з пониженим вмістом міді та підвищеним вмістом цинку, сповільнює засвоєння міді, лімітує кумулятивний гепатоцелюлярний ефект міді та інтрацелюлярні порушення - у випадку холестазу.

Обмежене введення в раціон натрію дозволяє знизити портальну гіпертензію та екстравазальний трансудат.

Підвищена енергетична цінність корму допомагає у підтриманні нормальної ваги тіла тварини, а L-карнітин сприяє утилізації жирів і запобігає катаболізму білків, тим самим знижує ризик або прогресування печінкової енцефалопатії.

Комплекс антиоксидантів синергічної дії сповільнює окислювальний стрес і нейтралізує вільні радикали.

У патогенетичній терапії захворювань печінки застосування вітамінів має важливе значення. Доцільність призначення вітамінів групи В зумовлена їх дефіцитом в організмі тварин за хронічних уражень печінки. Вітаміни групи В покращують обмін у гепатоцитах, а саме процеси декарбоксилювання та переамінування, транспорт водню та утворення АТФ у мітохондріях. Вони регулюють обмін білка, стимулюючи білоксинтетичну функцію печінки на рівні ДНК, РНК та елонгації поліпептидного ланцюга, а також вуглеводний обмін, сприяючи синтезу АТФ та усуненню гіпоксії, що також супроводжується підвищенням резистентності гепатоцитів, прискоренням регенеративних процесів у паренхімі печінки та покращенням її детоксикаційної функції.

Гепатопротекторний препарат Орнітил Плюс (zareєстрований в Україні за № АА-03150-04-12, виробник Вет-Планет, Сп з о.о., Польща) у формі таблетки, містить L-oraitnine-L-aspartate 150 мг та Артишока екстракт 50 мг, призначений собакам і котам для підтримання функції печінки за печінкової недостатності та порушень функції печінки.

Орнітин регулює цикл сечовини в організмі, відіграє значну роль у перетворенні аміаку в сечовину, тим самим знижує токсичну дію аміаку і використовується за порушень функцій головного мозку, асоційованих порушень функції печінки, жирової дистрофії та токсичного гепатиту.

Артишок (*Synarag colymus*) застосовують для лікування захворювань печінки та порушень секреторної діяльності шлунка. Дія екстракту листя артишоку на печінку різнопланова - сприяє стимулюванню виведення токсинів, запобігає ушкодженню гепатоцитів, впливає на нормалізацію обміну речовин у клітинах печінки, знижує рівень холестерину, секрецію жовчі та звільнення жовчного міхура. Лютеолін та цинарін, присутні в екстракті, проявляють виражені антиоксидантні властивості і захищають гепатоцити від руйнівної дії вільних радикалів, які утворюються у великій кількості під час інтенсивних метаболічних процесів в печінці.

Отже, комплексний підхід, який включає призначення спеціально розробленого дієтичного корму, що містить антиоксиданти, збалансованого за мікроелементами, електролітами та вітамінами, з підвищеною енергетичною цінністю, додаткове введення життєво необхідних вітамінів групи В та застосування гепатопротектора Орнітил Плюс в оптимальних дозах, який поєднує захисні властивості орнітину та артишоку і підтримує роботу печінки, забезпечує ефективність лікування собак службових порід за гепатодистрофії.

При проведенні патентно-інформаційного пошуку заявником і авторами знайдено технічне рішення (Уша Б.В., Беляков І.М. Болезни печени собак. - М.: ПАЛЬМА пресс, 2002. - 22 с.), яке містить найбільшу кількість суттєвих ознак, спільних із заявленим рішенням: включає дієтотерапію та введення хворим тваринам вітамінів і гепатопротекторів.

Але наявність зазначених ознак, спільних з прототипом, не забезпечує досягнення технічного результату, що забезпечує заявлений спосіб. Технічних рішень, які б за сукупністю ознак повністю співпадали із заявленим - не виявлено.

У патентній і науково-технічній інформації не знайдено технічних рішень, в яких були б описані відомості про ознаки, що відрізняють заявлений спосіб від прототипу і забезпечують досягнення технічного результату тим, що в комплексній схемі лікування застосовують дієту Royal Canin Hepatic, вводять комплекс вітамінів групи В (Гепаві-кел), 1 мл на 10 кг живої маси підшкірно та як гепатопротектор призначають Орнітил Плюс (Ornitil® Plus), з розрахунку 1 таблетка на 15 кг живої маси раз на добу, протягом 30 діб.

Заявлений спосіб здійснюють наступним чином:

У лікувальних закладах ветеринарної медицини, хворим собакам, в яких діагностували гепатодистрофію не заразної етіології, призначають спеціальну дієту Royal Canin Hepatic.

Вводять підшкірно препарат Гепаві-кел, який містить комплекс вітамінів групи В, у дозі 1 мл на 10 кг живої маси.

Призначають гепатопротектор Орнітил Плюс (zareєстрований в Україні за № АА-03150-04-12, виробник Вет-Планет, Сп з о.о., Польща) у вигляді таблеток, в дозі 1 таблетка на 15 кг живої маси раз на добу, протягом 30 діб.

Ефективність заявленого способу та його переваги перед прототипом підтверджені прикладом конкретного використання.

Приклад конкретного використання способу.

Дослідження проводилися в племінному розпліднику кінологічного центру прикордонних військ Західного оперативного командування.

У собак службових порід (німецька вівчарка, спанієль, малінуа), кров для досліджень відбирали з яремної вени двічі до вранішньої годівлі, і для визначення постпрандіального рівня жовчних кислот - через 2 години після неї. Повторне дослідження сироватки крові проводили на 30 добу від початку лікування.

У сироватці крові визначали концентрацію білірубіну, активність у сироватці крові аспарагінової (АсАТ) й аланінової (АлАТ) трансфераз, глутаматдегідрогенази (ГЛДГ) та гамма-глутамілтрансептидази (ГГТП), активність лужної фосфатази, кількість загального холестеролу, концентрацію жовчних кислот (ЖК) ферментативним методом за допомогою тест-системи фірми "Audit Diagnostic".

Статистичну обробку отриманих результатів проводили програмами StatWin та Excel, використовуючи t-критерій Ст'юдента за допомогою статистичної програми.

За проведеної диспансеризації у 13 із 65 собак службових порід (20 %) виявили клінічні симптоми та за результатами біохімічного аналізу крові, зміни характерні для гепатодистрофії. Зокрема гепатодистрофію діагностували у 15,9 % німецьких вівчарок, 33,3 % спанієлів та 16,7 % малінуа. Для постановки остаточного діагнозу ми провели прижиттєву біопсію печінки. Гістологічні дослідження біопсії показали, що у службових собак діагностується жирова дистрофія печінки.

За клінічного дослідження хворих собак службових порід встановили, що температура тіла тварин була в межах фізіологічних коливань (38,0-39,0 °C). Частота пульсу у 8 (61,5 %) тварин коливалась від 70 до 120 уд/хв, водночас у 5 (38,5 %) собак реєстрували тахікардію. Частота дихання у собак була в межах фізіологічних коливань (15-25 дих/рухів за хв.). Видимі слизові оболонки рота та кон'юнктиви у 10 (76,9 %) досліджуваних собак були анемічні, особливо ротової порожнини. У 13 (100 %) собак виявили зміни шерстяного покриву, зокрема скуповдженість та втрату блиску. Шкіра суха, з лусочками, а в 10 (76,9 %) тварин наявні ектопаразити.

Застосування комплексної терапії протягом 30 діб позитивно вплинуло на організм службових собак. За повторного клінічного дослідження встановлено позитивні зміни у вгодованості собак вже на третій тиждень лікування. У 11 (84,6 %) собак слизові оболонки були блідо-рожевого кольору, у 2 (15,4 %) тварин залишалися блідими. Волоссяний покрив у 10 (69,2 %) тварин густий і блискучий, у трьох (23 %) - шкіра і шерсть відновилися частково.

При дослідженні сироватки крові собак службових порід за гепатодистрофії виявили гіперферментемію (АлАТ та АсАТ) у всіх досліджуваних тварин (табл. 1). Активність АлАТ і АсАТ є досить високою в гепатоцитах, тому навіть незначне їх пошкодження спричиняє виражену гіперферментемію.

Лікування собак службових порід, хворих на гепатодистрофію, сприяло нормалізації показників функціонального стану печінки, що проявлялося зменшенням активності АлАТ на 29,3 % ($p < 0,001$) порівняно із хворими, АсАТ - 22,3 % ($p < 0,001$; табл. 1).

Таблиця 1

Активність ферментів у сироватці крові собак службових порід, (n=13)

Назва	Біометричний показник	До лікування	Після лікування
АлАТ, од/л	lim	58,9-110,5	42,3-58,3
	$M \pm m$	73,5 \pm 4,37	52,0 \pm 1,16
	P<	0,001	
АсАТ, од/л	lim	42,9-65,7	33,9-44,2
	$M \pm m$	52,0 \pm 1,96	40,4 \pm 0,87
	P<	0,001	
ГЛДГ, од/л	lim	6,1-8,1	4,2-5,9
	$M \pm m$	6,8 \pm 0,17	5,2 \pm 0,14
	P<	0,001	

Активність ферментів у сироватці крові собак службових порід, (n=13)

Назва	Біометричний показник	До лікування	Після лікування
ГГТП, од/л	lim	1,6-7,8	1,6-6,1
	M±m	5,2±0,51	4,9±0,38
	P<	0,05	
ЛФ, од/л	lim	151,0-241,4	124,3-150,2
	M±m	186,2±7,77	138,9±2,45
	P<	0,001	

Примітка. p< - різниця вірогідна відносно групи тварин до лікування

Проведені дослідження показали, що активність ГЛДГ у сироватці крові собак службових порід за гепатодистрофії зростала у всіх досліджуваних тварин, що вказує на порушення структури гепатоцитів. ГЛДГ локалізується в гепатоцитах, тому в крові здорових тварин активність його є низькою. Зростання активності ензиму в сироватці крові є патогномонічним показником цитолізу клітин печінки. Після проведеного лікування встановлено тенденцію до зниження активності ГЛДГ на 23,5 % (p<0,001) порівняно із хворими, що вказує на відновлення гепатоцитів, адже локалізується вона у мітохондріях клітин печінки.

У 6 (46,1 %) собак службових порід виявили гіпербілірубінемію, що вказує на порушення пігментної функції печінки. Білірубін утворюється з гемоглобіну в макрофагоцитах селезінки, кісткового мозку та кон'югується з глюкуроновою кислотою у печінці. Гіпербілірубінемія, на нашу думку у даному випадку, вказує на холестаза. Концентрація білірубину у сироватці крові після лікування була нижчою на 2,6 % (p<0,5) ніж у хворих собак.

Підвищення активності ЛФ виникає за позапечінкового холестазу, оскільки клітини жовчних протоків посилено синтезують фермент і порушується виділення ензиму в жовч. ГГТП локалізується в гепатоцитах біля біліарного полюса та в клітинах внутрішньо печінкових жовчних протоків, тому збільшення її активності вказує на розвиток внутрішньо печінкового холестазу. Згідно з нашими дослідженнями, активність ЛФ була вищою у всіх дослідних собак. Гіперферментемія ГГТП встановлена у 23,1 % німецьких вівчарок і спанієлів, відповідно, та 100 % малінуа, що вказує на розвиток внутрішньо печінкового холестазу. Після проведеної терапії активність ГГТП та ЛФ знизилися на 5,8 % (p<0,05) і 25,4 % (p<0,001), порівняно із хворими собаками.

Уміст холестеролу в сироватці крові залежить від функціонального стану печінки. Холестерол належить до стероїдів, тобто з нього синтезуються стероїдні гормони та жовчні кислоти. Зменшення концентрації холестеролу в сироватці крові реєструється за гепатиту, гепатодистрофії внаслідок зниження синтетичної функції гепатоцитів і зміни метаболізму жовчних кислот. У хворих собак службових порід діагностували гіпохолестеролемію, що вказує на знижену синтетичну функцію гепатоцитів.

У собак після проведеного комплексу лікувальних заходів вміст холестеролу збільшився на 37,5 % (p<0,001) порівняно з показником до лікування, що, на нашу думку, спричинено відновленням функціонального стану печінки, де відбувається його етерифікація та покращується синтетична функція гепатоцитів.

Визначення концентрації жовчних кислот у сироватці крові є специфічним і чутливим тестом для виявлення гепатобіліарних захворювань. Чутливість тесту збільшується за умови визначення холатів до та 2 години після годівлі. Незважаючи на всі форми дисфункції, печінка підтримує функціональну активність для синтезу жовчних кислот. Збільшення концентрації ЖК у сироватці крові тварин до і, особливо, після годівлі, можна пояснити порушенням кон'югації та екскреції їх гепатоцитами у жовчні капіляри та розвитку внутрішньо печінкового холестазу.

Наші дослідження показали, що концентрація ЖК у сироватці крові як до годівлі, так і після неї, була підвищеною у хворих собак службових порід. Після проведеного лікування концентрація жовчних кислот у сироватці крові до годівлі та 2 години після неї знизилась на 46,6 % (p<0,001) та 53,5 % (p<0,001) відповідно (табл. 2). Такі позитивні зміни, на нашу думку, пов'язані із відновленням жовчовидільної функції печінки та ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот.

Таблиця 2

Концентрація жовчних кислот у сироватці крові собак службових порід, (n=13)

ЖК, мкмоль/л	Біометричний показник	До лікування	Після лікування
До годівлі	Lim	10,4-24,1	6,9-9,8
	M±m	16,1±1,11	8,6±0,26
	P<	0,001	
2 год. після годівлі	Lim	22,1-71,1	15,8-19,5
	M±m	37,6±4,53	17,5±0,34
	P<	0,001	

Примітка. p< - різниця вірогідна відносно групи тварин до лікування

Отже, комбінація L-орнітину та артишоку у собак службових порід регулює функції печінки та має захисні властивості під час лікування печінкової недостатності. L-орнітин регулює цикл сечовини у собак, відіграє роль у трансформації аміаку, також знижує рівень його токсичності. Артишок володіє гепатопротекторною, мембраностабілізуювальною функцією, покращує дезінтоксикаційну функцію печінки та нормалізує ліпідний обмін.

Таким чином, результати досліджень, одержані у прикладі конкретного виконання заявленого способу підтверджують його ефективність.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування собак службових порід з гепатодистрофією, що включає дієтотерапію та введення хворим тваринам вітамінів і гепатопротекторів, який **відрізняється** тим, що в комплексній схемі лікування застосовують дієту Royal Canin Hepatic, вводять комплекс вітамінів групи В (Гепаві-кел), 1 мл на 10 кг живої маси підшкірно та як гепатопротектор призначають Орнітил Плюс (Ornithil® Plus), з розрахунку 1 таблетка на 15 кг живої маси раз на добу протягом 30 діб.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601